



Nyt bindingssted i nikotine acetylcholinreceptorer håb om ny behandling af eksempelvis ADHD og Alzheimers sygdom

Harpsøe, Kasper; Balle, Thomas

Published in:
BestPractice Psykiatri/Neurologi

Publication date:
2012

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Harpsøe, K., & Balle, T. (2012). Nyt bindingssted i nikotine acetylcholinreceptorer: håb om ny behandling af eksempelvis ADHD og Alzheimers sygdom. *BestPractice Psykiatri/Neurologi*, 5(16), 7-10.

Nyt bindingssted i nikotine acetylcholinreceptorer

– håb om ny behandling af eksempelvis ADHD og Alzheimers sygdom



Af Kasper Harpsøe,
cand. pharm., ph.d., postdoc,
Institut for Medicinalkemi,
Det Sundhedsvidenskabelige
Fakultet,
Københavns Universitet



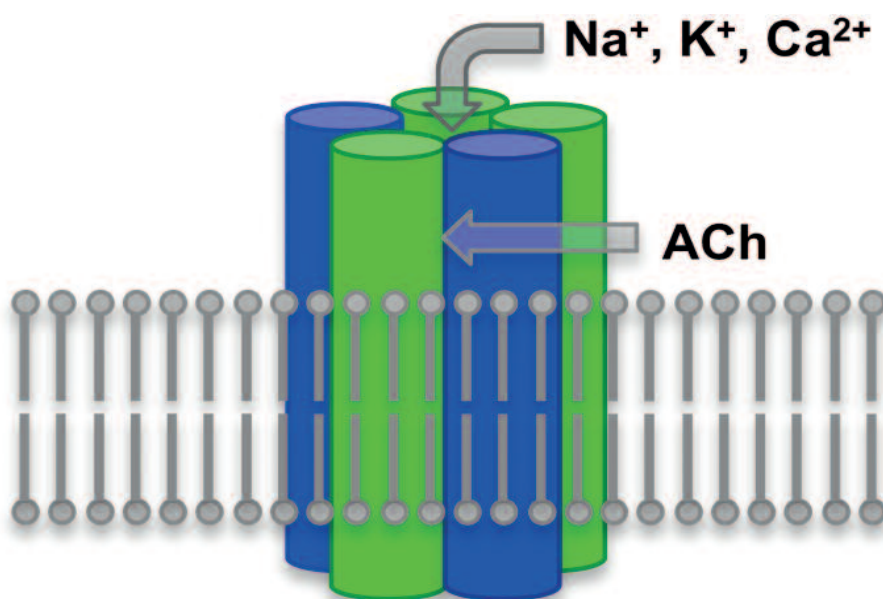
Thomas Balle,
cand. polyt., ph.d., lektor,
Institut for Medicinalkemi,
Det Sundhedsvidenskabelige
Fakultet,
Københavns Universitet

De nikotine acetylcholinreceptorer (nAChR) tilhører en familie af ligand-aktiverede ionkanaler. De er lokaliseret i nervecellernes membraner og er opbygget af fem receptorenheder (se figur 1). Når den endogene neurotransmitter, acetylcholin (ACh) binder til den del af receptoren, der er lokaliseret uden-

for nervecellen, formidles et signal ind i cellen ved, at kanalen åbnes og tillader et flow af Na^+ , K^+ og Ca^{2+} over membranen.

$\alpha 4\beta 2$ nAChR-subtypen er vidt udbredt i centralnervesystemet og aktiveres blandt andet ved påvirkning

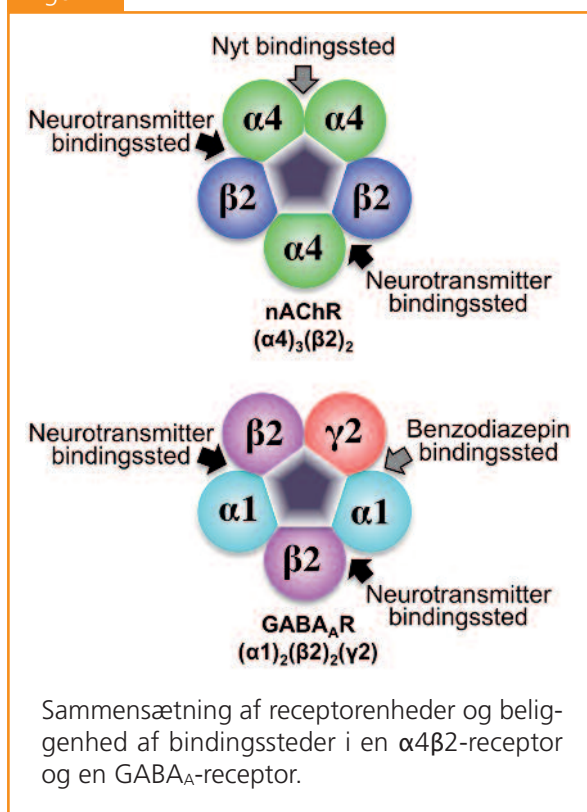
Figur 1



Skematisk tegning af en nAChR siddende i cellemembranen. Receptoren består af fem receptorenheder, der danner en kanal, hvorigennem kationer kan passere, når neurotransmitteren ACh aktiverer receptoren.



Figur 2



af nikotin.¹ På den baggrund har rygning vist sig at have en positiv effekt på en række neurologiske/psykiske lidelser som skizofreni, depression, ADHD, Parkinsons sygdom og Alzheimers sygdom. Samtidig har man indikationer på, at antallet af $\alpha 4\beta 2$ receptorer i hjernen er nedreguleret i forbindelse med flere af disse lidelser.² Dette understreger et terapeutisk potentiale i at behandle disse sygdomme med stoffer, der på linje med nikotin stimulerer $\alpha 4\beta 2$ -receptorerne. Det har ledt til, at flere stoffer med aktiverende effekt på $\alpha 4\beta 2$ -receptorer er i klinisk udvikling.³

Det tredje bindingssted giver stærkere signal

I forbindelse med udvikling af lægemidler, der skal udøve effekt via $\alpha 4\beta 2$ -receptorer, er det essentielt at have et detaljeret kendskab til receptoren. $\alpha 4\beta 2$ -receptorerne består, som navnet indikerer, af $\alpha 4$ - og $\beta 2$ -receptorenheder, men disse kan sammensættes

til aktive ionkanaler i to forskellige forhold; to $\alpha 4$ - og tre $\beta 2$ -enheder samt tre $\alpha 4$ - og to $\beta 2$ -enheder,⁴ hvoraf den sidstnævnte kombination lader til at være den hyppigst forekommende.⁵

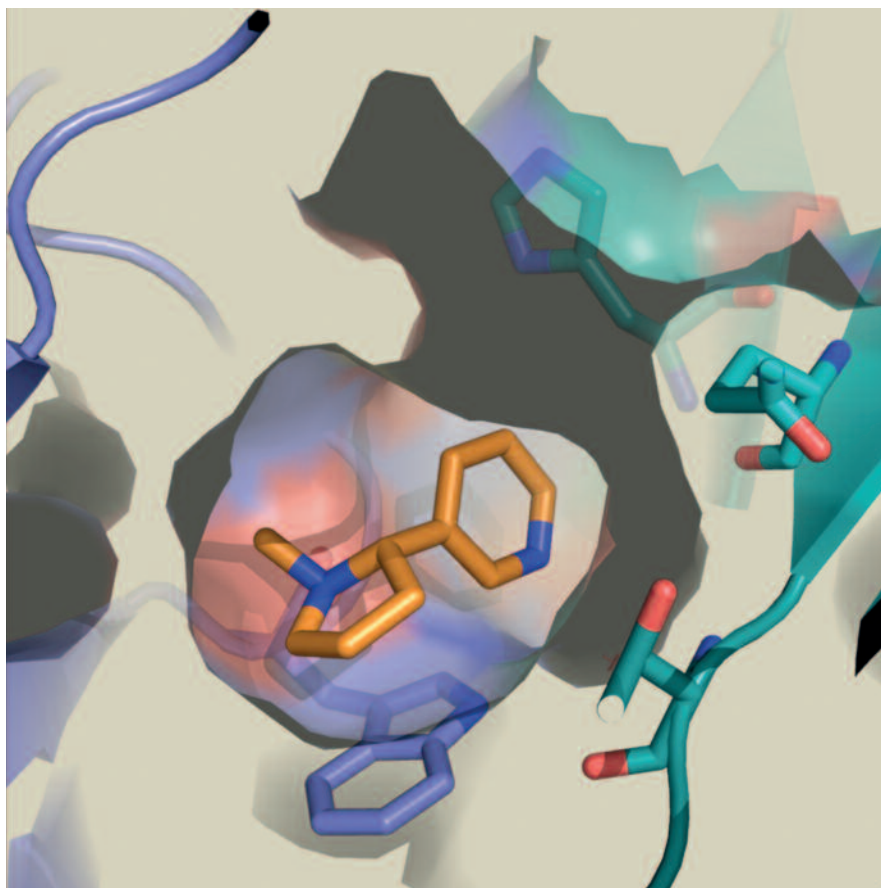
Indtil for ganske nylig har man antaget, at $\alpha 4\beta 2$ -receptorerne blev aktiveret via binding af ACh til to bindingssteder i grænsefladerne mellem $\alpha 4$ - og $\beta 2$ -receptorenhederne (se figur 2). Ved hjælp af mutationer i de to receptorenheder har vi i samarbejde med NeuroSearch A/S vist, at der faktisk findes et tredje bindingssted for ACh i grænsefladen mellem de to $\alpha 4$ -receptorenheder. ACh udviser svagere binding til dette nye bindingssted i forhold til de to klassiske bindingssteder. Derfor kan receptoren aktiveres via de to klassiske bindingssteder ved lave koncentrationer af ACh og via alle tre bindingssteder ved høje koncentrationer af ACh. Sidstnævnte situation giver samtidig anledning til en større strøm af ioner gennem kanalen og dermed et stærkere signal ind i cellen. Resultaterne er publiceret i det anerkendte tidsskrift Journal of Neuroscience.⁶

Erfaringer fra GABAA-receptoren

Forekomsten af et tredje bindingssted minder meget om situationen i den strukturelt beslægtede GABA_A -receptor. GABA_A -receptoren indeholder et bindingssted for benzodiazepiner (se figur 2), som udgør en klasse af veletablerede lægemidler mod blandt andet søvnløshed og angstanfald. Påvirkning med benzodiazepiner giver netop anledning til en øget strøm gennem ionkanalen, når denne aktiveres af den endogene neurotransmitter, GABA.⁷

Benzodiazepinerne virker på denne måde som positive modulatorer ved at forøge signalet ind i cellen, og det nyopdagede tredje bindingssted i $\alpha 4\beta 2$ -receptoren kan med stor sandsynlighed udnyttes på samme måde. Et lægemiddel, der binder selektivt til grænsefladen mellem to $\alpha 4$ -receptorenheder, vil allerede ved lave koncentrationer af ACh give anledning til maksimal strøm gennem $\alpha 4\beta 2$ -receptoren.

Figur 3



3D-model af bindingsstedet med nikotin (orange) bundet i grænsefladen mellem to $\alpha 4\beta 2$ -receptor-enheder.

3D-computermodeller giver grundlag for nye lægemidler

En del af de lægemiddelkandidater med en aktive-rende effekt på $\alpha 4\beta 2$ -receptoren, som har været i klinisk udvikling, har fejlet, da de ikke har været tilstrækkelig selektive og resulteret i bivirkninger som følge af effekt på andre nAChR-subtyper.³ I kontrast til stoffer, der i sig selv aktiverer receptorerne, har positive modulatorer den fordel, at de kun virker under tilstedeværelse af den endogene neurotransmitter. Samtidig er bindingsstederne for modulatorer ofte mere forskellige end bindingsstederne for de endogene neurotransmittere.⁸ Disse to faktorer giver forhåbning om, at det tredje bindingssted kan udnyttes til at designe lægemidler, der kun har effekt på $\alpha 4\beta 2$ receptoren og dermed medfører færre bivirkninger.

Som et led i vores forskning har vi konstrueret 3D-computermodeller af de to forskellige bindingssteder i $\alpha 4\beta 2$ -receptoren (se figur 3). En sammenligning af bindingsstederne viser, at de indeholder markante forskelle, som kan udnyttes til at opnå selektiv bin-

ding af lægemiddelstoffer til det tredje bindingssted. På den måde udgør vores forskningsresultater en platform til at identificere nye stoffer, der virker som positive modulatorer på $\alpha 4\beta 2$ -receptorerne og har potentiale indenfor behandling af en række neurologiske lidelser som for eksempel ADHD og Alzheimers sygdom. Samtidig lader det til, at forekomsten af "det tredje bindingssted" er en generel egenskab hos nAChR og andre beslægtede receptorer, hvilket gør potentialet for udvikling af nye lægemidler stort.

Næste trin i projektet er ved hjælp af et computerprogram at screene en stor database af kemiske stoffer for mulig binding til vores 3D-model af grænsefladen mellem to $\alpha 4$ -receptorenheder. Molekyler, der forudsiges at binde til det nyopdagede bindingssted, skal hjemkøbes og testes i laboratoriet for effekt som positive modulatorer på $\alpha 4\beta 2$ -receptorerne. Vi har teknologien og ekspertisen på plads og er i øjeblikket i gang med at søge midler til at fortsætte forskningsprojektet og udnytte potentialet i vores resultater. ■



Prækliniske og kliniske forsøg har understreget potentialet i påvirkning af de nikotine $\alpha 4\beta 2$ nAChR i behandling af en række neurologiske og psykiske lidelser som eksempelvis Alzheimers sygdom. Vi har vist tilstedeværelsen af "et tredje bindingssted" i grænsefladen mellem to $\alpha 4$ -receptorenheder. Denne opdagelse åbner døren for udvikling af lægemiddelstoffer, der kan målrettes mod en $\alpha 4\beta 2$ -receptor med en bestemt støkiometri.

Selektive modulatorer, der virker via det nye bindingssted, kan forstærke det naturligt forekommende signal i stedet for i sig selv at aktivere ionkanalen, hvilket giver håb om udvikling af lægemiddelstoffer med få bivirkninger. Indikationer på, at "det tredje bindingssted" er en generel egenskab blandt receptorer i samme familie, forøger desuden potentialet af vores opdagelse indenfor udvikling af nye lægemidler.

1. Changeux JP. Nicotine addiction and nicotinic receptors: lessons from genetically modified mice. *Nature reviews. Neuroscience* 2010;11(6):389-401.
2. Gotti C, Zoli M, Clementi F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends in pharmacological sciences* 2006;27(9):482-491.
3. Taly A, et al. Nicotinic receptors: allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system. *Nature reviews. Drug discovery* 2009;8(9):733-750.
4. Nelson ME, et al. Alternate stoichiometries of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors. *Mol Pharmacol* 2003;63(2):332-341.
5. Shafaei N, et al. Pharmacological similarities between native brain and heterologously expressed $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptors. *Br J Pharmacol* 1999;128(6):1291-1299.
6. Harpsøe K, et al. Unraveling the high- and low-sensitivity agonist responses of nicotinic acetylcholine receptors. *The Journal of Neuroscience* 2011;31(30):10759-10766.
7. Lindquist CE, Birnir B. Graded response to GABA by native extrasynaptic GABA receptors. *Journal of Neurochemistry* 2006;97(5):1349-1356.
8. Jensen AA, et al. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: structural revelations, target identifications, and therapeutic inspirations. *J Med Chem* 2005;48(15):4705-4745.

[illegible]